

Protease inhibitor for improving and treating rough skin and other dermatological disorders such as keratonosis, comprises a plant extract of Pistacia, Lindera and/or Sapium

Patent Number : JP2001122728

International patents classification : A61K-007/00 A61K-007/48 A61K-035/78 A61P-017/00

• Abstract :

JP2001122728 A NOVELTY - A protease inhibitor containing a plant extract of Pistacia, Lindera and/or Sapium, is new. ACTIVITY - Dermatological; cosmetic. Rough skin improvement effect was evaluated by a real usage test by a replica method. *Lindera umbellata* (50 g moist weight) was immersed in ethanol (5 times) for 1 week at room temperature to obtain an extract. (In weight %) *Lindera umbellata* extract (2.0), glycerol (1.0), 1,3-butylene glycol (4.0), ethanol (7.0), polyoxyethylene (20 mols) oleyl alcohol (0.5), and purified water (quantity sufficient), were mixed to obtain a lotion. A control was prepared with *Iris germanica*. 50 persons were divided into 5 groups, 3 groups were applied with the sample lotion and remaining 2 groups were applied with control lotion. The results showed that the groups treated with the sample lotion had excellent rough skin improvement effect, when compared with the group treated with the control lotion.

MECHANISM OF ACTION - Protease inhibitor. Protease inhibitory effect was performed by a fibrin flat plate method. 5 U/ml of concentrated ethanol extract of *Sapium sebiferum* dissolved in dimethyl sulfoxide, was mixed with protease (plasmin) in a ratio of 1:29. The rate of plasmin inhibition by the extract was 49.9 %, in comparison with a control using Pomegranate fruit extract which showed rate of inhibition of 28.0 %. Thus, the results showed that the plant extract had high protease (plasmin) inhibitory effect.

USE - The protease inhibitor is used in a skin external preparation, for improving and treating rough skin (claimed) and other dermatological disorders such as keratonosis.

ADVANTAGE - The skin external preparation containing protease inhibitor, has excellent protease inhibitory effect. Thereby, the formulation effectively treats dermatological disorders caused by protease (plasmin, trypsin). (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : JP2001122728 A 20010508 DW2001-41 A61K-

007/00 9p * AP: 1999JP-0298557 19991020

Priority n° : 1999JP-0298557 19991020

Covered countries : 1

Publications count : 1

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (SHIS) SHISEIDO CO LTD

• Accession codes :

Accession N° : 2001-387141 [41]

Sec. Acc. n° CPI : C2001-118104

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B04-A10 B04-M01

B14-D07C B14-N17C D08-B09A

Derwent Classes : B04 D21

Compound Numbers : RA00GT-K

RA00GT-M

• Update codes :

Basic update code : 2001-41

Others :

Technology Abstract

TECHNOLOGY FOCUS

BIOLOGY - Preferred Plants: The plant extracts are from *Pistacia chinensis*, *Lindera umbellata*, and/or *Sapium sebiferum*.

Keyword Index Terms

[1] 200757-0-0-0-CL

UP4

2001-07

This Page Blank (uspto)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-122728

(P2001-122728A)

(43)公開日 平成13年5月8日(2001.5.8)

(51)IntCl'

A 61 K 7/00
7/48
35/78
A 61 P 17/00

識別記号

F I

A 61 K 7/00
7/48
35/78
A 61 P 17/00

テ-マコト(参考)

K 4 C 0 8 3
4 C 0 8 8
C

審査請求 未請求 請求項の数 3 OL (全 9 頁)

(21)出願番号

特願平11-298557

(22)出願日

平成11年10月20日(1999.10.20)

(71)出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72)発明者 吉田 雄三

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第1リサーチセンター内

(72)発明者 勝田 雄治

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第1リサーチセンター内

(74)代理人 100103160

弁理士 志村 光春

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プロテアーゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】皮膚におけるプロテアーゼの作用に着目した、プロテアーゼ阻害活性を皮膚において発揮する外用剤、すなわち、プロテアーゼ阻害剤を提供すること。

【解決手段】カイノキ属(*Pistacia L.*)に属する植物、クロモジ属(*Lindera Thunb.*)に属する植物及びシラキ属(*Sapium P. Br*)に属する植物からなる群から選ばれる1種又は2種以上の植物の抽出物を有効成分とするプロテアーゼ阻害剤を提供することにより、上記の課題を解決し得ることを見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】カイノキ属(*Pistacia L.*)に属する植物、クロモジ属(*Lindera Thunb.*)に属する植物及びシラキ属(*Sapium P. Br*)に属する植物からなる群から選ばれる1種又は2種以上の植物の抽出物を有効成分とするプロテアーゼ阻害剤。

【請求項2】カイノキ属に属する植物が、オウレンボク(*Pistacia chinensis Bunge*)であり、クロモジ属に属する植物がクロモジ(*Lindera umbellata Thunb.*)であり、シラキ属に属する植物がナンキンハゼ(*Sapium sebiferum Roxb.*)である、請求項1記載のプロテアーゼ阻害剤。

【請求項3】プロテアーゼ阻害剤が肌荒れ改善剤である、請求項1又は2記載のプロテアーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚外用剤に関する技術分野の発明である。より具体的には、本発明は、プロテアーゼ阻害効果を発揮し得る皮膚外用剤に関する発明である。

【0002】

【従来の技術】近年、肌荒れや角化異常を伴う種々の皮膚疾患の病像形成には、プロテアーゼ、特に、プラスミンや、プラスミンの前駆体であるプラスミノーゲンに特異的に働く、それを活性なプラスミンに変換するプロテアーゼである「プラスミノーゲンアクチベーター(PA)」といったセリンプロテアーゼ活性の変化が深く関与していることが明らかにされつつある。

【0003】例えば、炎症性異常角化性疾患の典型である乾癬では、患部表皮の錯角化部位に強いPA活性が存在するという報告(Haustein:Arch. Klin. Exp. Dermatol; 234, 1969)や、乾癬鱗屑から高濃度の塩溶液を用いてPAを抽出したという報告(Fraki, Hopsu-Havu:Arch. Dermatol. Res; 256, 1976)がなされている。

【0004】また、セリンプロテアーゼ阻害剤として知られる化合物が、肌荒れを抑制したことを示した報告もある(Kenji kitamura:J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn; 29(2), 1995)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このように、皮膚におけるプロテアーゼの作用が明らかにされるにつれて、このプロテアーゼの作用に積極的に関与する成分、特に、プロテアーゼの作用を阻害する成分を見出して、これを皮膚外用剤の有効成分として配合した、プロテアーゼに起因する肌荒れや種々な皮膚疾患に対して有効な皮膚外用剤を見出すことが重要になりつつある。

【0006】本発明の課題は、まさにこの点にあり、本発明は、皮膚におけるプロテアーゼの作用に着目した、プロテアーゼ阻害活性を皮膚において発揮する外用剤、すなわち、プロテアーゼ阻害剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は、この課題の解決に向けて、広く種々の物質のプロテアーゼ阻害作用について検索を行った結果、特定の植物抽出物に優れたプロテアーゼ阻害作用が認められ、さらにこれらを配合した皮膚外用剤に、プロテアーゼに起因すると考えられる皮膚の症状に対する改善効果が認められることを見出して、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明は、カイノキ属(*Pistacia L.*)に属する植物、クロモジ属(*Lindera Thunb.*)に属する植物及びシラキ属(*Sapium P. Br*)に属する植物からなる群から選ばれる1種又は2種以上の植物の抽出物を有効成分とするプロテアーゼ阻害剤(以下、本発明プロテアーゼ阻害剤ともいう)を提供する発明である。

【0009】本発明プロテアーゼ阻害剤は、前述のように、いずれも、広く外皮(頭皮を含む)に適用される剤である皮膚外用剤であり、化粧料、医薬品、医薬部外品等の薬事法上の区別には全く拘束されずに適用可能である。

【0010】なお、本発明において、「プロテアーゼ阻害剤」とは、プロテアーゼ阻害活性(特に、セリンプロテアーゼに分類されるプロテアーゼ、すなわちプラスミン、組織型プラスミノーゲンアクチベーター、ウロキナーゼ、トリプシン、エラスターーゼ等に対して拮抗作用を有し、それらの活性発現を直接あるいは間接的に阻害する作用)を有し、プロテアーゼに起因する皮膚疾患に対する改善効果を有する皮膚外用剤を意味する。

【0011】本発明者が知る限りにおいて、上記の植物抽出物のプロテアーゼ阻害作用としての利用に関する報告はこれまでにない。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について説明する。

本発明プロテアーゼ阻害剤の有効成分

カイノキ属(*Pistacia L.*)に属する植物は、ウルシ科に属する落葉または常緑の木本類で、カナリア諸島、地中海地域、南西・東南アジアから西マレーシア、北米、メキシコなどに分布し、オウレンボク(*Pistacia chinensis Bunge*)、ピスタシオ(*Pistacia vera L.*)、テレビンノキ(*Pistacia terebinthus L.*)等が挙げられ、本発明においては、オウレンボクを用いるのが好ましい。

【0013】オウレンボクは、中国、台湾原産の落葉高木で、日本には大正末年以前に渡来し庭園樹として各地に植栽されている。トネリバハゼノキあるいはランシンボクとも呼ばれ、若葉は茶にも利用されるが、本発明に関する用途や作用の報告は認められない。

【0014】クロモジ属(*Lindera Thunb.*)に属する植物は、クスノキ科に属する落葉または常緑の木本類で、東南アジアから東アジアと北米、さらには日本に分布し、クロモジ(*Lindera umbellata Thunb.*)、アメリカクロ

モジ (Lindera benzoin Bl.) 、アオモジ (Lindera citriodora) 、カナクギノキ (Lindera erythro-carpa Makino) 、ヤマコウバシ (Lindera glauca Bl.) 、ダンコウバイ (Lindera obtusiloba Bl.) 、アブラチャーン (Lindera praecox) 、ランダイコウバシ (Lindera randaiense) 、テンダイウヤク (Lindera strychnifolia F. Vill.) 、シロモジ (Lindera triloba) 等が挙げられ、本発明においては、クロモジを用いるのが好ましい。

【0015】クロモジは、本州、四国、九州及び中国に分布する落葉低木であり、5月頃に新葉と共に淡黄緑色の小さな花を付ける。枝葉と根皮は生薬として利用され、脚気、急性胃腸炎には煎剤として、止血には粉末が外用されるが、本発明に関する用途や作用の報告は認められない。

【0016】シラキ属 (Sapium P. Br.) に属する植物は、トウダイグサ科に属する常緑または落葉の高木で、両半球の熱帯に分布し、ナンキンハゼ (Sapium sebiferum Roxb.) 、シラキ (Sapium japonicum Pax et Hoffm.) 等が挙げられ、本発明においては、ナンキンハゼを用いるのが好ましい。

【0017】ナンキンハゼは、中国原産の落葉高木で、江戸時代に日本に渡來した。種子から油がとられ、葉は染料、材は家具等に用いられるが、本発明に関する用途や作用の報告は認められない。

【0018】これらの植物は、それぞれ生のままでも乾燥したものでも使用することができるが、使用性、製剤化等の点から乾燥粉末あるいは溶媒抽出物として用いることが好ましい。

【0019】これらの植物の使用部位としては、葉、枝、花、根、さく果等が、任意に用いられ得るが、特に、カイノキ属に属する植物では葉が、クロモジ属に属する植物及びシラキ属に属する植物では地上部（茎葉果実の混合物）が、好ましく用いられる。

【0020】これらの植物の抽出物は、常法により得ることが可能であり、例えば、各植物を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、濾過し濃縮することにより得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、含水アルコール、アセトン、酢酸エチルエステル等の有機溶媒を、それぞれ単独あるいは組み合わせて用いることができる。また、抽出物を、さらに分配あるいはクロマトグラフィーのごとき精製等の処理を加えて得られたものを用いることもできる。

【0021】本発明プロテアーゼ阻害剤における、上記の各植物の抽出物は、1種または2種以上を選択して、単独または組み合わせて（以下、特に断わらない限り、本発明プロテアーゼ阻害剤の有効成分とする植物の抽出物を、用いる植物の種類の異同を問わずに「本植物抽出物」ともいう）用いることができる。

【0022】本発明プロテアーゼ阻害剤における本植物抽出物の配合量は、植物の種類や外用剤の具体的な用途に問わらず、好ましくは、乾燥重量として剤の0.005～20.0重量%であり、特に好ましくは、同0.01～10.0重量%である。この配合量が、乾燥重量として剤の0.005重量%未満であると、本発明の効果が十分に發揮されず、同20.0%を超えると製剤化が困難になる傾向がある。また、乾燥重量として剤の10.0重量%を超えて配合しても、配合量に見合った効果の向上が認められなくなる傾向がある。

【0023】このようにして、本植物抽出物を有効成分とすることにより、プロテアーゼに起因する皮膚疾患を防止・改善し得る本発明プロテアーゼ阻害剤を得ることができる。

【0024】本発明プロテアーゼ阻害剤の具体的な態様
本発明プロテアーゼ阻害剤を実際に用いるに際しては、必須成分である本植物抽出物以外に、通常、皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、乳化剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、金属封鎖剤、色材、水性成分、水、各種の皮膚栄養剤や薬剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0025】本発明プロテアーゼ阻害剤は、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来から皮膚外用剤として用いられているいずれの形で適用することができる、剤型も特に限定されない。

【0026】上述したように、本発明プロテアーゼ阻害剤は、皮膚において優れたプロテアーゼ阻害作用を有する。本発明プロテアーゼ阻害剤は、皮膚のプロテアーゼの関与が指摘される肌荒れや皮膚疾患、例えば、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性表皮水疱症等に効果を有する皮膚外用剤である。本発明プロテアーゼ阻害剤は、典型的には、肌荒れ改善剤（「肌荒れ改善」の「改善」とは、文字通りの肌荒れ等の改善のみならず、肌荒れ等の発生の予防をも含む概念である）として用いることができる。

【0027】本発明プロテアーゼ阻害剤には、プロテアーゼの関与が指摘される肌荒れや皮膚疾患、例えば、乾癬、尋常性天疱瘡、先天性表皮水疱症等に効果を有することが知られている公知の成分を配合することができる。

【0028】例えば、ω-アミノカプロン酸やトラネキサム酸等の抗プラスミン剤、サリチル酸や尿素等の角質溶解剤、ロイペプチドやベンザミジン等の公知のプロテアーゼ阻害剤を配合することができる。これらの成分の配合量は、具体的な配合成分や製品形態等に応じて適宜変更することが可能である。

【0029】また、本発明プロテアーゼ阻害剤には、その具体的な態様に応じた一般的な薬効成分等を配合することも可能である。例えば、グリセリン、1,3-ブチレンジグリコール、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナト

リウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の保湿剤；グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース、キシリトール等の糖類；グリチルリチン酸、アラントイン、アズレン等の抗炎症剤；クエン酸、タンニン酸、酸化亜鉛等の收敛剤；メントール、カンフル等の清涼剤；各種のビタミン類；抗ヒスタミン剤；副腎皮質ステロイド等を配合することが可能である。これらの公知の肌荒れ改善成分の配合量は、具体的な配合成分や製品形態等に応じて適宜変更することが可能である。

【0030】

【実施例】以下、実施例によって、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲を限定することを意図するものではない。また、配合量は、重量%で表し、植物抽出物の配合量は、特に断わらない限り、乾燥重量換算とする。

【0031】まず、本植物抽出物のプロテアーゼ阻害作用及び肌荒れ改善作用に関する試験方法及びその評価基準について説明する。

【0032】1. プロテアーゼ阻害作用試験

(1) 試料の調製

オウレンボク (*Pistacia chinensis* Bunge)、クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.)、ナンキンハゼ (*Sapium sebiferum* Roxb.) の地上部それぞれ 50 g (湿重量) を室温で 1 週間、5 倍量のエタノールに浸漬し、抽出液を濃縮乾固した。この固形物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、3% 及び 0.3% 溶液を調製した。これを用いてセリンプロテアーゼとして知られるプラスミン及びトリプシンに対する阻害作用を、以下の方法で評価した。

【0033】(2) プラスミン阻害作用の測定

フィブリノーゲン平板法にて阻害率%を求めた。すなわち 1.0% のプラスミノーゲン除去フィブリノーゲンを含むベロナール緩衝液 (0.125mol/L-NaOH を含む 25mmol/レバルビタル酸ナトリウム水溶液, pH 7.4) 6mL を、9cmφ シャーレに注ぎ、そこに 1.0mol/L-CaCl₂

を 0.2mL と 25 U/mL のトロンビン 0.1mL を加えて静かに混和し、1 時間放置した。フィブリノーゲンがフィブリンに変化することによって形成された平板上に、5 U/mL のプラスミンと試料溶液を 29:1 の割合で混合した混合物を、37°C で 10 分間保温した後、20 μL 添加し、さらに 37°C で 18 時間放置した。対照として、試料溶液の代わりに、DMSO を用いて同様の操作を行い、その後、フィブリンが溶解して形成された溶解円の面積を測定し、下記の数式 1 によりプラスミン阻害率を求めた。結果を第 1 表に示す。

【0034】数式 1：阻害率 (%) = {1 - (被験試料の溶解円面積 / 対照の溶解円面積)} × 100

【0035】(3) トリプシン阻害作用の測定

カゼインを基質として阻害率を求めた。すなわち、2mL のリン酸緩衝液にトリプシン 20 μg を溶かし、これに 6.0% のカゼインを含む 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4) を 0.9mL と、試料溶液 0.1mL を加えて、37°C で 10 分間保温した。その後、5% のトリクロロ酢酸 3mL を添加して、室温で 1 時間放置し、3500 rpm で 15 分間遠心した後、その上澄みの 280 nm の吸光度を測定した。なお、以上の操作を Test (T)、トリプシンの添加の順序をトリクロロ酢酸の後に変えたものを Control (C)、被験試料の代わりに DMSO を添加したものと Standard (S)、Standard のトリプシン添加の順序をトリクロロ酢酸の後に変えたものを Blank (B) とし、下記の数式 2 によりトリプシン阻害率を求めた。この結果も第 1 表に示す。

【0036】数式 2：阻害率 (%) = {1 - (T - C) / (S - B)} × 100

【0037】また、比較品として高い抗プラスミン作用を有すると知られているザクロ (*Punica granatum*) の果実 (特開平 8-12586 号公報等) のエタノール抽出物についても上記と同様の試験を行った。その結果も併せて第 1 表に示す。

【0038】

第 1 表

試料最終濃度	阻害率%	
	プラスミン	トリプシン
オウレンボク抽出物	0.1%	46.6
	0.01%	9.9
クロモジ抽出物	0.1%	32.2
	0.01%	19.7
ナンキンハゼ抽出物	0.1%	49.9
	0.01%	25.9
ザクロ果実抽出物	0.1%	28.0
	0.01%	10.9

第 1 表から、本植物抽出物は、いずれも比較品のザクロ

抽出物に比べ、高いプロテアーゼ (プラスミン、トリプ

シン) 阻害作用を有することが明らかになった。

【0039】2. 肌荒れ改善効果試験

(1) レブリカ法による実使用試験

試料として、オウレンボク (*Pistacia chinensis Bunge*)、クロモジ (*Lindera umbellata Thunb.*)、ナンキンハゼ (*Sapium sebiferum Roxb.*) の、いずれかの地上部 50 g (湿重量) を室温で 1 週間、5 倍量のエタノールに浸漬し、ろ過して得た抽出液を含む、第 2 表に示す処方の本発明に係わるローションと、すでに肌荒れに対する改善効果を有することが知られているムラサキイリス (*Iris germanica L.*) の根 (特開昭62-61924号公報等) の 50% エタノール抽出物を配合した比較用ローションを用いて、人体パネルで肌荒れに対する改善効果を

評価した。

【0040】すなわち、女性健常人の肌 (顔面頬部) のレブリカをレブリカ剤を用いて採取し、皮膚表面形態を顕微鏡 (17 倍) で観察した。皮紋の状態及び角層の剥離状態から以下に示す判定基準に基づいて、肌荒れ評点 1 もしくは 2 と判定された 50 名を肌荒れパネルとし、10 名ずつ 5 群に分け、1 群ごとに各試料ローションを割り付けた。顔面に 1 日 2 回、4 週間試料ローションを塗布させ、4 週間後、再び上述のレブリカ法にしたがって肌の状態を観察し、判定基準にしたがって評価した。その結果を第 3 表に示す。

【0041】

第 2 表

試 料	本発明品			比較品	
	1	2	3	1	2
オウレンボク抽出物	2.0	—	—	—	—
クロモジ抽出物	—	2.0	—	—	—
ナンキンハゼ抽出物	—	—	2.0	—	—
ムラサキイリス抽出物	—	—	—	2.0	—
グリセリン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
1, 3-ブチレングリコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
エタノール	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
ポリオキシエチレン (20 モル)					
オレイルアルコール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
精製水	残余	残余	残余	残余	残余

【0042】<レブリカ判定基準>

1 : 皮溝、皮丘の消失、広範囲の角層のめくれが認められる。
2 : 皮溝、皮丘が不鮮明、角層のめくれが認められる。

3 : 皮溝、皮丘は認められるが、平坦である。

4 : 皮溝、皮丘が鮮明である。

5 : 皮溝、皮丘が鮮明で整っている。

【0043】

第 3 表

レブリカ評価	本発明品 1	本発明品 2	本発明品 3	比較品 1	比較品 2
1	0名	0名	0名	0名	1名
2	2	0	1	4	5
3	3	5	4	3	4
4	3	3	3	2	0
5	2	2	2	1	0

第 3 表から明らかのように、本発明の 1 ~ 3 のローションには比較品のローションと比較し、優れた肌荒れ改善効果が認められた。

【0044】以下に、本発明プロテアーゼ阻害剤の処方例を、実施例として示す。前記したように、これらの本発明プロテアーゼ阻害剤に配合されている本植物抽出物

は、乾燥重量換算である。また、これらの実施例における本発明プロテアーゼ阻害剤に対して、上記の実使用試験を行ったところ、いずれにおいても、優れた肌荒れ改善効果が認められた。

【0045】

【実施例 1】 クリーム

配合成分	配合量 (重量%)
ステアリン酸	5. 0
ステアリルアルコール	4. 0
イソプロピルミリストート	18. 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
プロピレングリコール	10. 0
クロモジエタノール抽出物	0. 05
苛性カリ	0. 2
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
防腐剤	適 量
香料	適 量
精製水	残 余

＜製法＞精製水にプロピレングリコールとクロモジエタノール抽出物と苛性カリを加えて溶解し、加熱して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。水相に油相を徐々に加え、全部

加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせた。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却して、クリームを得た。

【0046】

配合成分	配合量 (重量%)
ステアリン酸	2. 0
ステアリルアルコール	7. 0
水添ラノリン	2. 0
スクワラン	5. 0
2-オクチルドデシルアルコール	6. 0
ポリオキシエチレン（25モル）	
セチルアルコールエーテル	3. 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
プロピレングリコール	5. 0
ナンキンハゼメタノール抽出物	0. 05
トラネキサム酸	0. 2
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
エチルパラベン	0. 3
香料	適 量
精製水	残 余

＜製法＞精製水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。水相に油相を加え、予備

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却して、クリームを得た。

【0047】

配合成分	配合量 (重量%)
固形パラフィン	5. 0
ミツロウ	10. 0
ワセリン	15. 0
流動パラフィン	41. 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
ポリオキシエチレン（20モル）	
ソルビタンモノラウリル酸エステル	2. 0
石けん粉末	0. 1
硼砂	0. 2
クロモジメタノール抽出物	0. 1
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03

エチルパラベン	0. 3
香料	適 量
精製水	残 余

＜製法＞精製水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行なった。その後、ホモミキサーで均

一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却して、クリームを得た。

【0048】

【実施例4】 乳 液

配合成分	配合量 (重量%)
ステアリン酸	2. 5
セチルアルコール	1. 5
ワセリン	5. 0
流動パラフィン	10. 0
ポリオキシエチレン (10モル)	
モノオレイン酸エステル	2. 0
ポリエチレングリコール1500	3. 0
トリエタノールアミン	1. 0
カルボキシビニルポリマー	0. 05
(商品名：カーボボール941, B.F. Goodrich Chemical company)	
オウレンボク酢酸エチル抽出物	0. 02
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
エチルパラベン	0. 3
香料	適 量
精製水	残 余

＜製法＞少量の精製水にカルボキシビニルポリマーを溶解した（A相）。残りの精製水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。水相に油相を加え予備乳

化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却して、乳液を得た。

【0049】

【実施例5】 乳 液

配合成分	配合量 (重量%)
マイクロクリスタリンワックス	1. 0
ミツロウ	2. 0
ラノリン	20. 0
流動パラフィン	10. 0
スクワラン	5. 0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4. 0
ポリオキシエチレン (20モル)	
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1. 0
プロピレングリコール	7. 0
オウレンボク30%ブタノール抽出物	2. 0
トラネキサム酸	1. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
エチルパラベン	0. 3
香料	適 量
精製水	残 余

＜製法＞精製水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保った（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保った（油相）。油相をかきまぜながら水

相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却して、乳液を得た。

【0050】

【実施例6】 ゼリー

配合成分	配合量 (重量%)
95%エチルアルコール	10.0
ジプロピレングリコール	15.0
ポリオキシエチレン (50モル)	
オレイルアルコールエーテル	2.0
カルボキシビニルポリマー	0.05
(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)	
苛性ソーダ	0.15
L-アルギニン	0.1
クロモジ30%エタノール抽出物	0.1
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
精製水	残余

＜製法＞精製水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解し、一方、95%エタノールにクロモジ抽出物、ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加した。次いで、その他の成分を

【実施例7】 パック

配合成分	配合量 (重量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	13.0
(けん化度90、重合度2000)	
エチルアルコール	7.0
ナンキンハゼ果実乾燥粉末	1.0
精製水	残余

＜製法＞A相、B相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでナンキンハゼ乾燥粉末を分散させたC相をこれに加えた後、充填を行ない、パックを得た。

【0052】

加えた後、苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘して、ゼリーを得た。

【0051】

【発明の効果】本発明により、優れたプロテアーゼ阻害作用により、プロテアーゼに起因する皮膚疾患に対して有効なプロテアーゼ阻害作用を有する皮膚外用剤が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 中山 泰一
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第1リサーチセンター内

F ターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122
AB032 AB352 AC012 AC022
AC072 AC092 AC102 AC122
AC182 AC242 AC352 AC402
AC422 AC432 AC442 AC482
AC542 AC582 AC622 AD042
AD092 AD112 AD512 AD662
BB51 CC02 CC05 CC07 DD31
DD41 EE12 FF05
4C088 AB21 AB33 AB46 BA10 CA03
MA07 MA63 NA14 ZA89 ZC20

This Page Blank (uspi),